Herpetické infekce centrálního nervového systému

MUDr. Lenka Fašanecková, MUDr. Matúš Mihalčin, MUDr. Martina Pýchová, prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, FN Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Herpetické viry jsou nejkomplexnější viry infikující člověka. Jejich typickou společnou vlastností je schopnost doživotní perzistence v organismu navození latence. Neuroinfekce vyvolané herpetickými viry mají různé závažný průběh. Nejtěžší komplikací je hemoragicko-nekrotizující encefalitida, která i přes dostupnou léčbu zůstává nemocí s vysokou morbiditou a mortalitou. Základem diagnostiky herpetických neuroinfekcí je vyšetření mozkomíšního moku cytologicky a molekulárně biologicky s přímým průkazem viru metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). V prezentovaném článku jsou shrnuty aspekty diagnostiky a léčby onemocnění centrálního nervového systému způsobených herpetickými viry.

Klíčová slova: herpetické viry, encefalitida, meningitida, myelitida, terapie, diagnostika.

Herpetic infections of the central nervous system

Herpesviruses are the most complex viruses infecting humans. They usually establish latent infections and persist in the organism for lifelong. Herpesviruses can cause neuroinfections of various severity. Hemorrhagic encephalitis is the most serious neurological complication and despite available treatments, the disease still has high morbidity and mortality. Cerebrospinal fluid analysis, using cytology and polymerase chain reaction (PCR) for direct proof of the virus, is considered the gold standard for the diagnostics. In this article we summarized the current diagnostic and therapeutic approaches used for management of herpetic neuroinfections.

Key words: herpesviruses, encephalitis, meningitis, therapy, diagnostics.

Úvod

Herpetické viry jsou obalené DNA viry s velikostí kapsidy 100–200 nm. Velikost genomu a množství kódujících a regulačních částí DNA řadí herpetické viry mezi nejkomplexnější viry infikující člověka. Obal činí virus velmi náchylným k zevnímu prostředí, proto ke svému přenosu vyžadují přímý kontakt. Společnou vlastností všech herpetických virů je schopnost perzistovat v organismu celoživotně ve formě latentní infekce. Latentní infekce je definována přítomností genomu viru v hostitelských buňkách bez produkce infekčních virových částic, přičemž si virus zachovává schopnost reaktivace replikace a vyvolání infekce (1).

Virus se váže na specifické povrchové buněčné receptory, přítomnost kterých určuje jeho tropismus (Tab. 1).

Herpes simplex virus (HSV)

Rozeznáváme 2 typy viru – HSV typ 1 a 2, které mají genom shodný asi ze 70 % (2). Vstupní branou a místem množení HSV v organismu je sliznice nebo porušená kůže. Primoinfekce probíhá pod obrazem kožních a slizničních lézí v dutině ústní či na genitálu, často je však primární infekce tímto virem asymptomatická. Po primoinfekci je virus retrogradně transportován do jader neuronů senzitivních ganglií. U HSV-1 je to predominantně trigeminální ganglion (ganglion Gasseri), u HSV-2 sakrální ganglia, nicméně tato perzistence pravděpodobně souvisí s nejčastější branou vstupu infekce, a ne preferencí subtypu viru u určitých neuronů. Reaktivovaný HSV se šíří vláknem jednoho neuronu, ve kterém došlo k narušení latence, proto nevyvolává téměř žádnou imunitní odpověď, která by ovlivnila četnost a intenzitu dalších reaktivací (2).

K postižení centrálního nervového systému (CNS) může dojít jak u primární, tak u reaktivované infekce. Mechanismus transportu viru do CNS a jeho aktivace nebyl zatím plně objasněn. Virus byl prokázán v CNS i u asymptomatických jedinců.

Nejtěžším postižením je herpetická encefalitida, která představuje nejčastější formu sporadické virové encefalidity u dospělých a celosvětově tvoří 10–20 % všech virových encefalitid (3–5). Roční incidence se pohybuje kolem 2–3 případů na 1 milion dospělých. Navzdory dostupné a účinné antivirové léčbě může být průběh velmi závažný a poměrně časté bývají i trvalé následky či dokonce úmrtí (6). U dospělých je ve více než 90 % případů vyvolávajícím agens HSV-1. Onemocnění klinicky probíhá pod obrazem globální či fokální mozkové dysfunkce, vzniká z plného zdraví, často po výrazném stresovém podnětu. Mezi typické

Tab. 1. Přehled lidských herpetických virů

Podskupina	Virus	Primární cílové buňky	Latence
Alfaherpesvirinae	Herpes simplex virus 1	Mukoepiteliální buňky	Buňky nervových ganglií
	Herpes simplex virus 2	Mukoepiteliální buňky	Buňky nervových ganglií
	Virus varicely a zosteru	Mukoepiteliální buňky	Buňky nervových ganglií
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	Monocyty, lymfocyty, epitelie	Lymfocyty, monocyty
	Lidský herpetický virus 6	T-lymfocyty	Leukocyty
	Lidský herpetický virus 7	T-lymfocyty	T-lymfocyty, epitelie
Gamaherpesvirinae	Virus Epstein-Barrové	Leukocyty, epitelie	Paměťové B-lymfocyty
	Lidský herpetický virus 8	Lymfocyty, epitelie	B-lymfocyty

příznaky v úvodu onemocnění patří kvalitativní porucha vědomí (delirium, halucinace, dezorientace, změny osobnosti apod.), silná bolest hlavy, horečka, porucha řeči. Postupně se rozvíjí kvantitativní porucha vědomí a u velkého počtu pacientů epileptické paroxysmy. Psychiatrické příznaky mohou předcházet horečku, což často oddálí včasnou diagnostiku a účinnou léčbu.

Známky meningeálního dráždění mohou být přítomny, ale plné vyjádření meningeálního syndromu je vzácné. Přímá souvislost mezi výsevem oparu na kůži či sliznici a rozvojem encefalitidy nebyla prokázána. HSV se může aktivovat u jakéhokoli febrilního stavu, a tedy přítomnost či nepřítomnost takové léze diagnostiku nepotvrzuje ani nevylučuje.

Atypická prezentace v podobě subakutního či chronického zánětu bývá popisována u lidí s poruchou imunity, četnost výskytu tohoto onemocnění však nebývá u této skupiny pacientů zvýšena.

Vyšetřením mozkomíšního moku je prokázána lymfocytární pleocytóza, zvýšená proteino-rachie a normální či lehce snížená glykorachie. U určitého počtu pacientů, zejména v časných stadiích infekce, může být buněčný nález v mozkomíšním moku normální.

Přítomnost viru herpes simplex v mozkomíšním moku lze prokázat přímo metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Vyšetření má vysokou senzitivitu (98%) a specifitu (94%) a v současnosti již úplně nahradilo mozkové biopsie (7). Výsledek bývá pozitivní asi 24 hodin po začátku příznaků a pozitivita přetrvává v průměru 5–7 dní. Předchozí antivirová léčba, i perorální, může výsledek vyšetření ovlivnit. Je nutno počítat s tím, že ani negativní výsledek, zejména v časné fázi infekce, diagnózu nevylučuje. Po asi týdenním trvání nemoci lze v moku prokázat i specifické protilátky proti herpes simplex viru. Provedení těchto vyšetření z periferní krve nemá požadovanou výpovědní hodnotu.

Preferovaným zobrazovacím vyšetřením mozku je magnetická rezonance (MRI, magnetic resonance imaging) (8). Abnormality bývají

přítomny až u 90% pacientů s encefalitidou. V počátku infekce ale může být nález normální. Nejčastěji bývá přítomno oboustranné asymetrické postižení inferomediální porce temporálních laloků a spodiny frontálních laloků. Zánětlivé změny jsou často sdruženy s edémem mozku. Vyšetření výpočetní tomografií (CT, computed tomography) má výrazně nižší senzitivitu než magnetická rezonance. Asi 1/3 pacientů mívá zcela negativní nález na CT. Změny charakteru hypodenzit lokalizovaných fronto-temporálně lze prokázat přibližně po týdnu od začátku příznaků.

V diagnostice encefalitidy může pomoci rovněž elektroencefalografické (EEG) vyšetření, které má poměrně vysokou senzitivitu (84%). Bývá přítomno difúzní zpomalení základní aktivity či fokální aktivita (např. hroty a pomalé nebo periodické ostré vlny nad postiženými temporálními laloky).

Při podezření na herpetickou encefalitidu je nutné zahájení antivirové léčby acyklovirem co nejdříve, čekání na výsledky vyšetření mozkomíšního moku nesmí účinnou léčbu oddálit. Lékem volby je intravenózně podávaný acyklovir v dávce 10 mg/kg á 8 hodin 14–21 dní podle závažnosti průběhu. Bylo prokázáno, že časné zahájení léčby (< 2 dny od objevu příznaků) má protektivní charakter, zatímco u pozdního zahájení léčby (> 7 dní od objevu příznaků) je signifikantně vyšší mortalita i výskyt trvalých následků (9).

Kromě cílené léčby je často nutná i léčba podpůrná ve smyslu antiedematózní terapie ke snížení intrakraniálního tlaku (kortikosteroidy, diuretika), antiepileptická léčba a případně podpora vitálních funkcí.

Neléčená herpetická encefalitida je progresivní onemocnění s až 70% mortalitou. Zavedení acykloviru do terapie snížilo mortalitu na současných 30% (10). S narůstajícím věkem se zvyšuje četnost a závažnost následků. Rovněž byla zjištěna přímá korelace s mužským pohlavím, naznačující, že u starších mužů lze očekávat závažnější následky (9). I při včasné nasazení účinné léčby u části pacientů po herpetické encefalitidě přetrvává orga-

nický psychosyndrom charakterizovaný zejména poruchou chování, který omezuje začlenění do společnosti a vytváří závislost na jiné osobě.

Meningitida bývá častěji způsobena virem HSV-2. U menšího počtu pacientů se může jednat o jediný projev reaktivace viru bez klinických projevů oparu. Typickými příznaky bývají horečka, silná bolest hlavy, zvracení, intolerance světla a hluku a pozitivní známky meningeálního dráždění. V čase rozvoje příznaků infekce centrálního nervového systému bývá často přítomen floridní či hojící se genitální opar. Herpetická meningitida, podobně jako jiné virové meningitidy, mívá benigní průběh a v naprosté většině případů zůstává bez následků. Není vzácností, že HSV meningitida recidivuje. Nutnost podávání a délka antivirové léčby je neustále diskutována a v současnosti převládá názor zkrátit dobu léčby acyklovirem na 7 dní (11).

Osobitou klinickou jednotku představuje encefalitida u novorozenců a dětí mladších 3 měsíců. Zde bývá postižen celý mozek. Etiologickým agens je téměř ve všech případech virus HSV-2, který je akvirován peripartálně. Po porodu s odstupem asi 6–12 dnů se objevují příznaky jako letargie, obtížné krmení, podrážděnost, třes nebo záchvaty (12). Diseminace infekce probíhá pod obrazem sepse, bývá rovněž přítomna trombocytopenie a hemoragické nekrózy jater. V naprosté většině případů bývají přítomny herpetické morfy na kůži. Jako prevence je zavedena profylaxe acyklovirem od 36. týdne těhotenství u žen trpících recidivujícími genitálními opary a doporučení provedení císařského řezu při aktivním výsevu oparu v čase porodu (13).

Virus varicely a zosteru (VZV)

Jak již napovídá název viru, VZV způsobuje plané neštovice a pásový opar. Primoinfekce probíhá nejčastěji v dětském věku pod obrazem benigního horečnatého exantémového onemocnění, komplikace však nejsou výjimečné.

Po primoinfekci zůstává virus latentní v jádrech neuronů spinálních ganglií. Nekomplikovaná reak-

tivace probíhá pod obrazem pásového oparu. Na kůži lze pozorovat výsev vezikulárního exantému respektujícího hranice dermatomu. Výsev může provázet bolest či svědění v daném dermatomu, horečka a celková nevolnost. Reaktivovaný virus se na rozdíl od HSV šíří tkání a může být ovlivněn protilátkovou odpovědí organismu. Po reaktivaci VZV dochází k buněčné lýze a tím klesá počet latentně infikovaných buněk, což snižuje riziko další reaktivace. U zdravých lidí brání lokální imunitní odpověď šíření infekčních virových částic do blízkých buněk. Imunologická odpověď VZV specifických T-lymfocytů klesá s věkem, což by mohlo vysvětlit častější výskyt pásového oparu ve vyšším věku (14).

Meningitida i encefalitida se mohou objevit jak u oparu, tak u planých neštovic u imunokompromitovaných i imunokompetentních pacientů. V mozkomíšním moku lze VZV prokázat jako infekční agens i u pacientů bez klinických známek primoinfekce či reaktivace viru.

Akutní cerebelární ataxie se rozvine u 1 ze 4000 dětí do 15 let, které onemocní planými neštovicemi, nebyla popsána po pásovém oparu (15). Klinické potíže jako třes, ataxie, zvracení a bolest hlavy se obvykle objevují v odstupu týdne po objevení vyrážky. Postižení může být spojeno se známkami meningeálního dráždění a pleocytózou v mozkomíšním moku se zvýšenou protei-norachií. Objektivní neurologický nále-z odpovídá lehčí mozečkové dysfunkci. Není zcela jisté, zda se jedná o přímé působení viru nebo o imunitně zprostředkovanou odpověď. V léčbě se uplatňuje acyklovir v dávce 10 mg/kg á 8 hodin po dobu 7 dnů. Prognóza bývá příznivá, postižení se hojí bez následků (16).

Myelitida bývá komplikací pásového oparu, mnohem vzácnější je tento nále-z u varicely. Projevuje se nejčastěji jako para- či kvadruparéza, porucha citivosti distálně od místa léze (etáž koresponduje s dermatomem postiženým páso-vým oparem). Může být přítomna porucha sfinkterových či sexuálních funkcí. Patogeneze není zcela objasněna, předpokládá se, že virus cestuje retrográdně z nervových ganglií směrem do míchy. Základem je vyšetření mozkomíšního moku s průkazem lymfocytární pleocytózy. Vzhledem k tomu, že neurologické následky se obvykle objevují v odstupu několika dnů až týdnů po výsevu pásového oparu a odběru mozkomíšního moku často předchází léčba perorálními antiviroty, může být již PCR vyšetření negativní. V léčbě se uplatňuje acyklovir v dávce 10 mg/kg á

8 hodin a intravenózně podávaný metylprednison. Prognóza onemocnění je příznivá.

VZV může spustit imunopatologickou reakci s postižením cév zásobujících CNS. Popisují se 2 klinické jednotky v závislosti na velikosti postižených cév – unifokální granulomatózní arteritida a multifokální vaskulopatie malých cév. Granulomatózní arteritida bývá referována zejména u starších imunokompetentních pacientů. Mozkové infarkty se objevují v odstupu týdnů až měsíců po prodělané infekci VZV. V mozkomíšním moku bývá lehká lymfocytární pleocytóza, zvýšená protei-norachie, někdy i oligoklonální pásy. Typicky nacházíme pozitivní PCR VZV i pozitivní intratekální syntézu protilátek proti VZV ve třídě IgG. V léčbě se uplatňuje acyklovir ve standardní dávce, účinnost však zatím není podpořena klinickými studiemi.

Multifokální vaskulopatie malých cév postihuje převážně pacienty s poruchou imunity. Typicky se projevuje subakutním multifokálním neurologickým deficitem doprovázeným bolestí hlavy, horečkou, změnou mentálních funkcí a epileptickými záchvaty. Likvorový nále-z bývá podobný výše uvedenému.

Virus Epstein-Barrové (EBV)

Téměř 90 % populace má protilátky proti EBV. Typickým klinickým projevem primoinfekce je infekční mononukleóza. EBV přetrvává latentní v B-lymfocytech. Manifestní postižení centrálního nervového systému u dospělých imunokompetentních osob není příliš časté a v literatuře jsou popisovány spíše jednotlivé případy. Nejčastěji je uváděna encefalitida, meningitida, myelitida a akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM). Příznaky postižení centrálního nervového systému mohou, ale nemusí, být spojeny s příznaky infekční mononukleózy (17). U encefalidity bývají často přítomny ložiskové příznaky. MR mozku může prokázat zánětlivá ložiska lokalizovaná do oblasti bazálních ganglií. Diagnózu EBV encefalidity je vhodné zvažovat zejména u pacientů s klinickým podezřením na herpetickou encefalitudu, u nichž není opakova-ně možno prokázat HSV v mozkomíšním moku. Diagnózu podporuje sérokonverze či vzestup titru protilátek. Virovou DNA je také možno prokázat přímo v mozkomíšním moku metodou PCR (18). V posledních letech je zkoumána souvislost infekce EBV se vznikem roztroušené sklerózy (19). Efekt antivirotik není znám.

Cytomegalovirus (CMV)

Podobně jako EBV, CMV v lidském organismu latentně infikuje B-lymfocyty. U imunokompetentních pacientů vyvolává primoinfekce lehčí syndrom infekční mononukleózy nebo probíhá zcela asymptomaticky. Postižení CNS je vzácné a v literatuře jsou popisovány spíše jednotlivé kauzistiky. Nejzávažnější je CMV encefalitida, která bývá u imunokompetentních pacientů komplikací systémového postižení u primární CMV infekce (20).

Zcela jiný charakter má CMV infekce u HIV pozitivních pacientů a pacientů po transplantacích. Před zavedením antiretrovirové terapie byla CMV encefalitida jednou z vedoucích příčin úmrtí na AIDS. Na onemocnění je potřeba pomýšlet u neurologických příznaků v případě, že počet CD4 lymfocytů klesne pod 50 buněk/ μ l. Esenciální je co nejrychlejší zahájení cílené antivirové léčby ganciklovirem či foscarnetem (21).

Roseolovirus – lidský herpetický virus 6 a 7 (HHV-6A, 6B a HHV-7)

HHV-6 a 7 jsou příbuzné viry, které u dětí způsobují exantémové onemocnění, tzv. exanthema subitum (roseola infantum, šestá dětská nemoc), u dospělých opět syndrom infekční mononukleózy. Etiologickým agens je ve většině případů HHV-6B. Viry HHV-6A a HHV-7 vyvolávají těžší onemocnění u pacientů po transplantacích kostní dřeně a solidních orgánů (22). Postižení CNS není příliš časté, encefalitida však může být velmi závažná a zanechávat trvalé následky. U těžkých případů je lékem volby ganciklovir nebo foscarnet (23).

V poslední době je zvažována spojitost virů s rozvojem roztroušené sklerózy a limbické encefalidity.

HHV-6 je schopen inkorporace do telomer chromosomu, a tím může dojít k vertikálnímu přenosu viru. Asi 1 % lidí má již při narození v genomu inkorporovanou DNA HHV-6. U imunosuprese či stresového podnětu může dojít k reaktivaci (24).

Lidský herpetický virus 8, virus Kaposiho sarkomu

Virus je typicky asociován se vznikem Kaposiho sarkomu u imunokompetentních i imunokompromitovaných pacientů. Přítomnost viru v CNS je popisována zejména u lymfomu HIV-pozitivních pacientů (25).

LITERATURA

1. Steiner I, Kennedy PGE. Herpes simplex virus type 1 latent infection in the nervous system. *J Neuro Virol* 1995; 1: 19–29.
2. Steiner I, Kennedy PGE, Pachner AE. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster, *Lancet Neurol* 2007; 6: 1015–1012.
3. Beckham JD, Tyler KL. 2015. Encephalitis, p 1144–1163. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (ed), Mandell, Douglass, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 8th ed. Elsevier Co., Philadelphia, PA.
4. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Skoldenberg B. 2007. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990–2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis* 45:875–880. <http://dx.doi.org/10.1086/521262>.
5. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ, Infectious Diseases Society of America. 2008. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 47:303–327. <http://dx.doi.org/10.1086/589747>.
6. Whitley RJ. Herpes simplex virus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the central nervous system*, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 73–89.
7. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 1995; 171: 857–63.
8. Cag Y, et al. Managing atypical and typical herpetic central nervous system infections: results of a multinational study. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 568.e9–568.e17.
9. Erdem H, et al. Results of a Multinational Study Suggest the Need for Rapid Diagnosis and Early Antiviral Treatment at the Onset of Herpetic Meningoencephalitis, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* June 2015 Volume 59 Number 6.
10. Whitley RJ, Gnann JW Jr. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992; 327: 782.
11. Landry ML, Greenwald J, Vikram HR. 2009. Herpes simplex type-2 meningitis: presentation and lack of standardized therapy. *Am J Med* 122: 688–691.
12. Overall JC Jr. Herpes simplex virus infection of the fetus and newborn. *Pediatr Ann* 1994; 23: 131–36.
13. Holub M, Aster V, Roubalová K, Záhumenský J, Radina J. Doporučený postup pro diagnostiku a terapii genitálního herpesu u žen. Vydán: duben 2009, dostupný: www.infekce.cz.
14. Kennedy PG, Steiner I. A molecular and cellular model to explain the differences in reactivation from latency by herpes simplex and varicella-zoster viruses. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994; 20: 368–74. 32.
15. Guess HA. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986; 78: 723–730.
16. Gilden D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes* 2004; 11(suppl 2): 89–94A.
17. Fujimoto H, Asaoka K, Imiazumi T, Ayabe M, Shoji H, Kaji M. Epstein-Barr virus Infections of the Central Nervous System. *Intern Med*. 2003; 42: 33–40.
18. Somayh H, Farah A, Javad A, Mehran B. Epstein-Barr Virus Encephalitis: A Case Report, *Iran J Child Neurol*. 2015 Winter; 9(1): 107–110.
19. Gregory PO, Jeffrey LB. Trigger, pathogen, or bystander: the complex nexus linking Epstein-Barr virus and multiple sclerosis, *Mult Scler*. 2012; 18(9): 1204–1208.
20. Mahmoud AK, Mohammed E, Mohammed EA. Encephalitis, acute renal failure, and acute hepatitis triggered by a viral infection in an immunocompetent young adult: a case report, *Journal of Medical Case Reports* 2009 3: 9289.
21. Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE, Blumenfeld W, Davis RL, Smuckler EA, Beckstead JH. Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA*. 1984; 252: 1152–1159. [10.1001/jama.252.9.1152](http://dx.doi.org/10.1001/jama.252.9.1152).
22. Smith JM, McDonald RA. Emerging viral infections in transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006; 10(7): 838–843.
23. Prichard MN, Whitley RJ. The Development of New Therapies for Human Herpesvirus 6, *Curr Opin Virol*. 2014; 0: 148–153.
24. Prusty KH, Krohne G, Rudel T, Copenhaver GT. Reactivation of Chromosomally Integrated Human Herpesvirus-6 by Telomeric Circle Formation, *PLoS Genet*. 2013; 9(12): e1004033.
25. Volpi A. Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 120A–127A.